

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

## BREVET D'INVENTION

P.V. n° 897.493

N° 1.323.941

Classification internationale :

C 07 d

## Procédé de fabrication d'intermédiaires de vitamines.

Société dite : MERCK &amp; CO., INC. résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 14 mai 1962, à 16<sup>h</sup> 28<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 4 mars 1963.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 15 de 1963.)

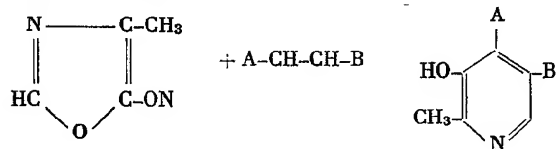
(2 demandes de brevets déposées aux États-Unis d'Amérique les 15 mai 1961, sous le n° 109.853, et 16 janvier 1962, sous le n° 166.688, aux noms de MM. Karl PFISTER III, Elbert Everett HARRIS et Raymond Armond FIRESTONE.)

La présente invention se rapporte à un procédé de fabrication de composés pyridiniques et concerne plus particulièrement un procédé de préparation de 2 - méthyl - 3 - hydroxypyridines.

Les 2 - méthyl - 3 - hydroxypyridines constituent des intermédiaires intéressants dans la synthèse de composés comme la vitamine B<sub>6</sub> et ses dérivés. Les procédés dont on dispose actuellement pour la préparation de la vitamine B<sub>6</sub> et d'intermédiaires propres à sa préparation comportent plusieurs stades difficiles à mettre en œuvre à l'échelle industrielle.

La présente invention se propose de fournir un procédé perfectionné de préparation de 2 - méthyl - 3 - hydroxypyridines ayant des substituants en positions 4 et 5, facilement convertibles en substituants hydroxy - méthyle, ainsi qu'un procédé de fabrication de la vitamine B<sub>6</sub>. D'autres buts apparaîtront de la description détaillée qui suit.

Selon l'invention, il a été trouvé qu'on pouvait facilement et commodément produire des 2 - méthyl - 3 - hydroxypyridines par réaction des 4 - méthyl - 5 - hydroxycarboxy - oxazols avec un composé éthylénique. Cette réaction convient particulièrement à la préparation des dérivés 4.5 - disubstitués de la 2 - méthyl - 3 - hydroxypyridine par réaction de composés éthyléniques substitués en 1.2 avec l'oxazol. La réaction pour la préparation de ces dérivés substitués peut être illustrée de la manière suivante :



Ainsi, conformément à ce schéma, l'oxazol est mis en réaction avec le composé éthylénique pour pro-

duire la 2 - méthyl - 3 - hydroxypyridine disubstituée en 4.5.

Dans les réactions décrites ci-dessus le substituant R de la portion oxazolique représente un groupe hydrocarboné. Le procédé selon l'invention peut être mis en œuvre à l'aide de divers 4 - méthyl - 5 - hydroxycarboxy - oxazols, bien que généralement il soit préférable d'utiliser les oxazols ayant un groupe hydrocarboné contenant 1 à 10 atomes de carbone étant donné que ces composés se préparent plus facilement et dans les meilleures conditions produisent des rendements élevés en 2 - méthyl - 3 - hydroxypyridines désirées. Ainsi, les oxazols dans lesquels le substituant hydrocarboné est un groupe alcoyle inférieur de 1 à 10 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, isobutyle, amyle et octyle, un groupe alcoyle hétérocyclique tel que tétra - hydrofurfuryle, un groupe aralcoyle tel que benzyle, phényléthyle et phénylpropyle ou un groupe aryle tel que phényle, crésyle, etc., représentent les oxazols préférés applicables dans le procédé selon l'invention.

Les composés éthyléniques mis en réaction avec l'oxazol pour produire les composés pyridiniques désirés peuvent être ceux dans lesquels A et B de la formule ci-dessus représentent un groupe carboné substitué tel que COOH, CHO, CONH<sub>2</sub>, COOR, COX, CH<sub>2</sub>OR<sub>1</sub>, CN, CH<sub>2</sub>X, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH et CH<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub> dans laquelle R<sub>1</sub> représente un substituant hydrocarboné, de préférence contenant 1 à 10 atomes de carbone et X représente un halogène. A et B peuvent être liés ensemble en un noyau hétérocyclique par de l'oxygène, du soufre ou de l'azote.

Ainsi, selon un mode de mise en œuvre de l'invention, on fait réagir un composé éthylénique tel que l'acide maléique ou l'acide fumarique, ou un de leurs dérivés tels qu'un ester ou un anhydride, avec l'oxazol de manière à produire les 2 - méthyl -



3 - hydroxypyridines disubstituées en 4.5. Par exemple, quand on fait réagir l'anhydride maléique, l'acide maléique ou l'acide fumarique avec l'oxazol, on obtient la 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4.5 - dicarboxy - pyridine. Ce produit peut être converti en vitamine B<sub>6</sub> selon les procédés connus. De même, quand on fait réagir l'oxazol avec un mono- ou un di-ester de l'acide maléique ou fumarique, on obtient l'ester correspondant de la 4.5 - dicarboxy - 2 - méthyl - 3 - hydroxypyridine, qui peut de même être converti en vitamine B<sub>6</sub> par les procédés connus. De même, d'autres dérivés de l'acide fumarique ou de l'acide maléique, comme le fumaronitrile ou le chlorure de fumaryle, la maléonitrile, etc., réagissent avec l'oxazol en produisant la 2 - méthyl - 3 - hydroxy - pyridine ayant des substituants en positions 4 et 5, qui sont également intéressants à titre d'intermédiaires dans la préparation de la vitamine B<sub>6</sub> et composés pyridiniques apparentés.

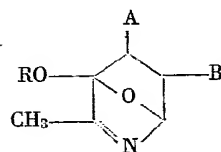
Selon un autre mode de mise en œuvre particulier de l'invention, on constate que le composé furanique, le 2.5 - dihydrofurane, peut être de même mis en réaction avec le 4 - méthyl - 5 - hydrocarbonoxy - oxazol avec production de l'éther interne de la vitamine B<sub>6</sub>. Ce composé peut alors être converti en vitamine B<sub>6</sub> par les procédés connus.

Selon un autre mode de mise en œuvre de l'invention, on peut faire réagir le butène - diol avec le 4 - méthyl - 5 - hydrocarbonoxy - oxazol de manière à produire directement la vitamine B<sub>6</sub>.

La réaction entre l'oxazol et le composé éthylénique s'effectue par mise en contact intime d'un mélange des réactifs pendant un temps suffisant pour terminer la réaction. La réaction du composé éthylénique et de l'oxazol peut être complétée en laissant les réactifs séjourner à la température ambiante ou commodément en réchauffant à une température allant jusqu'à 200 °C environ pour accélérer et compléter la formation du composé pyridinique désiré. D'une manière générale, quand la réaction est effectuée à l'aide d'un diénophile actif, comme l'anhydride maléique, on peut opérer à la température ambiante. Quand on utilise des diénophiles inactivés comme le dihydrofurane, le butenediol, etc., la réaction ne se produit à une vitesse suffisante que si on chauffe à 150-200 °C. La formation de la pyridine substituée peut être effectuée en présence d'un solvant approprié des réactifs comme le méthanol, le benzène etc., bien que la présence d'un tel solvant ne soit pas essentielle à la mise en œuvre du procédé selon l'invention.

Dans la préparation des composés 2 - méthyl - 3 - hydroxy - pyridiniques selon la présente invention, le produit initial formé par la réaction de l'oxazol et de certains composés éthyléniques dans certaines conditions est apparemment un produit

d'addition qui peut être représenté par la formule



dans laquelle R, A et B ont les significations précédemment indiquées. Ce produit d'addition paraît être formé au cours de la réaction quand on met en réaction certains composés éthyléniques, comme l'anhydride maléique, avec l'oxazol à des basses températures et subir un clivage donnant naissance aux 2 - méthyl - 3 - hydroxypyridines désirées quand on traite le produit de la réaction à l'aide d'un acide. Quand la condensation du composé éthylénique avec l'oxazol est effectuée à des températures élevées, 100 °C ou plus, le produit d'addition paraît se cliver par action de la chaleur dans les conditions de la réaction.

Il doit naturellement être entendu que cette explication du cours de la réaction impliquant les produits d'addition intermédiaires est fondée sur la connaissance actuelle de la réaction et n'exclut pas la possibilité que des données expérimentales ultérieures établissent que la structure présumée du produit d'addition est en fait incorrecte. Ainsi, l'invention n'est-elle aucunement liée à ces considérations théoriques, quelles que probables elles puissent être d'après les connaissances actuelles. Ces explications sont présentées principalement comme un moyen de mieux comprendre l'invention.

Les exemples suivants illustrent divers procédés de production des 2 - méthyl - 3 - hydroxy - pyridines par les procédés selon l'invention.

*Exemple 1.* — En mélangeant 1,27 g de 4 - méthyl - 5 - éthoxy - oxazol (0,01 mol), 0,98 g d'anhydride maléique (0,01 mol) et 2,5 ml de benzène sec, il se forme une coloration jaune et il se dégage de la chaleur, ce qui oblige à refroidir. Au bout de trois à quatre minutes le dégagement de chaleur cesse et la couleur disparaît. On chauffe alors le mélange au reflux pendant environ dix-huit heures, après quoi on décante le solvant et on traite le résidu au moyen d'une petite quantité d'eau. On sèche le mélange ainsi obtenu par addition d'éthanol et de benzène et distillation azéotrope du mélange formé. On ajoute au résidu 40 ml d'éthanol puis on sature la solution au moyen d'HCl gazeux. On chauffe la solution acide au reflux pendant trois heures et demie. Après refroidissement, on évapore le solvant et on convertit le résidu partiellement cristallisé, contenant le chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - pyridine - 4.5 - dicarboxylate de diéthyle, en base libre par réaction avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On épuise la solution à l'aide d'éther

et on sèche les extraits étherés sur du sulfate de magnésium.

On traite la solution étherée contenant le 2 - méthyl - 3 - hydroxy - pyridine - 4.5 - dicarboxylate de diéthyle au moyen de 0,5 g d'hydrure de lithium et d'aluminium, ce qui donne une réaction énergique. On agite le mélange ainsi obtenu pendant deux heures et on laisse reposer pendant seize heures environ. On décompose alors l'excès d'hydrure par addition d'éthanol puis d'eau. On enlève la couche étherée et on sature la couche aqueuse au moyen d'anhydride carbonique. Après filtration on évapore la solution à siccité. On épuise le résidu ainsi obtenu à trois reprises à l'aide d'éthanol chaud et on fait passer de l'acide chlorhydrique gazeux dans l'extrait éthanolique. Après repos de la solution éthanolique acidifiée pendant deux à trois heures, il se dépose des cristaux de vitamine B<sub>6</sub> HCl qu'on recueille par filtration. Les spectres des infrarouges et des ultraviolets ainsi que le point de fusion sont identiques avec ceux de la vitamine B<sub>6</sub> HCl chimiquement pure.

*Exemple 2.* — On laisse réagir un mélange de 1,27 g de 4 - méthyl - 5 - éthoxy - oxazol (0,01 mol), 0,98 g d'anhydride maléique (0,01 mol), et 2,5 ml de benzène sec en maintenant la température au-dessous de 30 °C environ jusqu'à ce que la réaction soit terminée (environ vingt minutes). Le mélange réactionnel obtenu contient le produit d'addition, qui est hygroscopique. Le spectre des infrarouges, la faible volatilité et l'absence d'absorption des U.V. au-dessus de 200 mμ montrent qu'il n'y a plus sensiblement de matière première. Au mélange réactionnel obtenu, contenant le produit d'addition, on ajoute 35 ml d'éthanol. On sature cette solution à l'aide d'HCl gazeux sec puis on chauffe au reflux la solution acidifiée pendant environ quinze heures et demie. Après refroidissement on chasse le solvant par évaporation et on neutralise le résidu par addition d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On épuise la solution ainsi obtenue à trois reprises au moyen d'éther éthylique. On acidifie la portion aqueuse au Rouge Congo à l'aide d'HCl. Il se dépose par repos des cristaux d'un ester mono-éthylique de l'acide 2 - méthyl - 3 - hydroxy - pyridine - 4.5 - dicarboxylique, qu'on recueille par filtration. Point de fusion (décomposition) 252 °C.

Les extraits étherés, après séchage sur du sulfate de magnésium, sont filtrés et évaporés, ce qui donne un résidu partiellement cristallisé. La portion cristalline séparée par filtration est le 2 - méthyl - 3 - hydroxy - pyridine - 5 - carboxylate d'éthyle.

On distille le résidu huileux obtenu après élimination de la portion cristalline sous 0,15 mm à 105-120 °C, ce qui donne l'ester diéthylique de la 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4.5 - dicarboxy - pyridine. On convertit ce produit en chlorhydrate en le dissolvant dans un mélange d'éther éthylique et d'éthanol

et en faisant passer HCl gazeux. Le produit après recristallisation au sein d'éthanol/éther éthylique fond à 140-144 °C. Il se forme par hydrolyse modérée au moyen d'une solution aqueuse étendue d'hydroxyde de sodium pendant cinq minutes, suivie d'acidification, un ester mono - éthylique de la 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4.5 - carboxypyridine différent de celui recueilli comme il est décrit ci-dessus, qui cristallise et fond à 203-205 °C en se décomposant.

Quand on chauffe le chlorhydrate de l'ester diéthylique avec de l'hydroxyde de sodium aqueux pendant quinze minutes au bain-marie bouillant et qu'on refroidit le mélange réactionnel formé et l'acidifie au Rouge Congo, il cristallise l'acide dicarboxylique, la 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4.5 - dicarboxypyridine, qu'on peut recueillir par filtration.

Le traitement du chlorhydrate de l'ester diéthylique au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium comme il est décrit dans la littérature produit le chlorhydrate de vitamine B<sub>6</sub> fondant à 203 °C-205 °C en se décomposant.

*Exemple 3.* — On chauffe à 50-60 °C pendant deux heures un mélange de 1,27 g (0,01 mol) de 4 - méthyl - 5 - éthoxy - oxazol et 3,5 g (0,02 mol) de maléate de diéthyle. Après refroidissement à 0 °C on ajoute 10 ml d'éthanol et 2 ml d'acide chlorhydrique éthanolique et on chasse les solvants sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu contenant l'ester diéthylique de la 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4.5 - dicarboxy - pyridine est délayé avec 25 ml d'éther et filtré. On lave le gâteau du filtre à l'aide de deux portions de 10 ml d'éther. Le chlorhydrate de l'ester diéthylique de la 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4.5 - dicarboxypyridine ainsi obtenu fond à 132-138 °C.

*Exemple 4.* — Quand on fait réagir le fumarate de diéthyle avec le 4 - méthyl - 5 - éthoxy - oxazol par le procédé décrit dans l'exemple 3, on obtient l'ester diéthylique du chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4.5 - dicarboxy - pyridine.

*Exemple 5.* — On chauffe une petite portion d'un mélange de 0,254 g de 4 - méthyl - 5 - éthoxy - oxazol, 2,804 g de 2.5 - dihydrofurane et 0,01 g d'hydroquinone dans un tube de verre scellé à 150 °C pendant six heures. Après refroidissement on ouvre le tube et on rince le contenu au moyen d'une petite quantité d'éthanol. On applique une portion de cette solution sur une bande de papier et on soumet à la chromatographie pendant quinze minutes dans un mélange chloroforme/formamide, le chloroforme étant la phase mobile et la formamide la phase stationnaire. On sèche le papier à 90 °C sous pression réduite et on soumet la tache d'absorption à l'élution au moyen de 4,00 ml d'HCl N/10. Le spectre des U.V. de la solution ainsi obtenue correspond exactement à celui de l'ester interne de la vitamine B<sub>6</sub>. Le produit peut être

également isolé en refroidissant le tube de réaction et en récupérant le produit précipité par filtration.

*Exemple 6.* — A 0,88 g (0,01 mol) de 2 - butène - 1,4 - diol on ajoute 1,27 g (0,01 mol) de 4 - méthyl - 5 - éthoxy - oxazol et on laisse le mélange réactionnel reposer à la température ambiante pendant quinze heures. On chauffe le mélange réactionnel sous atmosphère d'azote à 199 °C puis on laisse refroidir. Le spectre des infrarouges d'un échantillon du mélange réactionnel indique que la bande oxazolique à 6,01  $\mu$  est réduite. On ajoute à ce point 20 ml d'éthanol au mélange et on sature la solution ainsi obtenue au moyen d'HCl gazeux. Après reflux de la solution pendant quinze minutes on évapore l'éthanol. On ajoute une petite quantité d'éthanol puis on chasse l'excès de HCl par évaporation. On recommence le procédé puis on dissout le résidu dans 5 ml d'eau et on soumet une portion de la solution à la chromatographie sur papier pour déceler et séparer la vitamine B<sub>6</sub> dans le système n - butanol/phosphate aqueux à pH 7. La portion du chromatogramme correspondant à la tache témoin de vitamine B<sub>6</sub> est soumise à l'élution à l'eau. Le spectre des ultraviolets de la solution aqueuse ainsi obtenue en solution acide et en solution basique correspond au spectre connu de la vitamine B<sub>6</sub>.

*Exemple 7.* — On chauffe un mélange de 1,27 g (0,01 mol) de 4 - méthyl - 5 - éthoxy - oxazol 0,97 g (0,011 mol) de 2 - butène - 1,4 - diol et des traces (moins de 1 mg) d'hydroquinone à 200 °C environ et on maintient à cette température pendant deux heures sous atmosphère d'azote. On traite le mélange réactionnel obtenu selon le procédé de l'exemple 6. On constate que la solution aqueuse contient de la vitamine B<sub>6</sub> comme déterminé par l'essai biochimique.

*Exemple 8.* — On chauffe un mélange de 1,27 g (0,01 mol) de 4 - méthyl - 5 - éthoxy - oxazol, 0,97 g (0,011 mol) de 2 - butène - 1,4 - diol, des traces (moins de 1 mg) d'hydroquinone et 58 ml de 1,2 - diméthoxy - éthane à 100 °C sous une pression de 10,17 kg/cm<sup>2</sup> pendant environ trois jours. On filtre le mélange réactionnel obtenu et on l'évapore. Le spectre des infrarouges du résidu indique une diminution prononcée de la bande oxazolique à 6,01  $\mu$ . On dissout alors le résidu dans 15 ml d'HCl N/10 et on chauffe la solution ainsi obtenue au bain-marie bouillant pendant trente minutes. On règle alors la solution à pH 7,5 au moyen de carbonate de sodium et on soumet une portion de la solution à la chromatographie sur papier selon le procédé décrit dans l'exemple 6. L'élution de la tache correspondant à la vitamine B<sub>6</sub> témoin au moyen d'HCl N/10 donne une solution contenant de la vitamine B<sub>6</sub> ainsi qu'il apparaît du spectre des U.V. confirmé par l'essai biochimique.

*Exemple 9.* — On charge 1,016 g de 4 - méthyl - 5 - éthoxyoxazol (0,008 mol) et 11,216 g de 2,5 - dihydrofurane (0,016 mol) dans une bombe de Parr à peroxyde de 22 ml et on chauffe à 175 °C pendant trois heures. Après refroidissement on ouvre la bombe et on recueille par filtration l'éther interne de la vitamine B<sub>6</sub> présent. On lave le produit filtré au moyen de 5 ml de 2,5 - dihydrofurane froid et on le sèche dans une étuve à vide à 80 °C.

*Exemple 10.* — On charge 11,0 g de fumaronitrile (0,53 mol) et 52,5 ml de méthanol anhydre dans un ballon à fond rond à quatre tubulures de 500 ml muni d'un thermomètre, d'un condenseur à reflux, d'un entonnoir à robinet et d'un agitateur. A la bouillie méthanol-nitrile agitée on ajoute 66,8 g de 4 - méthyl - 5 - éthoxyoxazol (0,53 mol) par l'entonnoir à robinet. On chauffe le mélange réactionnel au reflux et on le maintient à cette température pendant quarante-cinq minutes. On ajoute 131,3 ml de méthanol anhydre froid et on refroidit le mélange dans un bain de glace en agitant à 3 °C. On ajoute à ce mélange 21,0 ml d'HCl concentré par l'entonnoir à robinet selon un débit tel que la température du mélange réactionnel ne dépasse pas 20 °C. On laisse mûrir pendant une heure le précipité jaune clair qui se forme par refroidissement. On filtre le précipité et on lave la bouillie au moyen de 50 ml de méthanol anhydre froid. On sèche le précipité dans une étuve à vide, à froid. Le produit ainsi obtenu contient 83,1 % de chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4,5 - dicyanopyridine d'après l'essai aux ultraviolets.

*Exemple 11.* — On place dans un tube de verre à capillaire qu'on scelle une partie aliquote d'un mélange de 0,127 g de 4 - méthyl - 5 - éthoxyoxazol, 3,14 g de 1,4 - diacétoxybutène - 2 et une trace d'hydroquinone et on chauffe au bain d'huile à 175 °C pendant une heure et demie. On refroidit le tube et on le brise, puis on en dissout le contenu dans de l'éthanol à 95 %. On chasse le solvant et on reprend le résidu par l'eau, on alcalinise au moyen de carbonate de sodium à pH 11 et on chauffe au bain-marie bouillant pendant trente minutes pour hydrolyser les groupes ester. On neutralise alors la solution refroidie à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. On fait à l'aide d'une partie aliquote mesurée une tache sur papier filtre et on chromatographie dans le système n - butanol/phosphate aqueux de pH 7, comme il est décrit dans l'exemple 6. On soumet à l'élution la portion du chromatogramme correspondant à la tache de vitamine B<sub>6</sub> témoin au moyen d'HCl N/10. Le spectre des ultraviolets de cette solution correspond exactement au spectre connu de la vitamine B<sub>6</sub>.

*Exemple 12.* — On chauffe à 100 °C pendant cent-vingt heures un mélange de 0,25 g de 1,4 -

diméthoxy - 2 - butène, 0,72 g de 4 - méthyl - 5 - éthoxyoxazol et des traces d'hydroquinone. On chasse par distillation les matières premières inhalées sous 30 mm de mercure à la température de 60 °C. On reprend le résidu à l'aide de 20 ml de méthanol, on le traite à l'aide d'acide chlorhydrique gazeux anhydre, on chauffe rapidement, on refroidit et on chasse le solvant sous vide. On fait recristalliser le résidu au sein d'isopropanol, ce qui donne le chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4,5 - diméthoxyméthylpyridine, dont l'absorption des I.R. et le  $R_f$  à la chromatographie sur papier sont identiques à ceux d'un échantillon préparé par une voie classique. Point de fusion 144-145 °C.

**Exemple 13.** — On maintient à la température ambiante pendant dix-huit heures un mélange de 0,127 g de 4 - méthyl - 5 - éthoxyoxazol, 0,128 g de gamma - acétoxy - crotonaldéhyde et une trace d'hydroquinone. On reprend le mélange par l'éthanol, on alcalinise au moyen de 5 ml d'éthoxyde de sodium éthanolique et on chauffe au reflux pendant deux heures. On refroidit la solution, on la neutralise au moyen d'acide chlorhydrique concentré et on en chasse les solvants sous vide. Un échantillon du résidu donne le même  $R_f$  à la chromatographie sur papier et le même spectre d'absorption des U.V. qu'un échantillon chimiquement pur de chlorhydrate de pyridoxal (chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4 - formyl - 5 - hydroxyméthyl - pyridine). On réduit le reste du résidu au moyen d'hydruure de lithium et d'aluminium dans l'éther diméthylé de l'éthylène - glycol en chlorhydrate de vitamine B<sub>6</sub> (comme l'indique le  $R_f$  à la bande de papier et l'absorption des U.V.).

**Exemple 14.** — On place dans un tube capillaire en verre qu'on scelle une partie aliquote d'un mélange de 2,80 g de 2,5 - dihydrofurane, 0,23 g de 4 - méthyl - 5 - méthoxyoxazol et une trace d'hydroquinone et on chauffe au bain d'huile à 175 °C pendant deux heures. On refroidit le tube, on en dissout le contenu à l'aide d'éthanol à 95 % et on place une partie aliquote de cette solution sur du papier filtre, puis on chromatographie dans le système chloroforme/formamide. La bande fluorescente (I.V.) avec même  $R_f$  que l'éther interne de la vitamine B<sub>6</sub> est soumise à l'élution au moyen d'HCl N/10 et montre le même spectre d'absorption qu'un échantillon chimiquement pur.

**Exemple 15.** — On place dans un tube de verre capillaire qu'on scelle une partie aliquote d'un mélange de 0,28 g de 4 - méthyl - 5 - isopropoxyoxazol, 2,80 g de 2,5 - dihydrofurane, une trace d'hydroquinone et 0,10 g d'acide trichloracétique et on chauffe au bain d'huile à 175 °C pendant deux heures. On refroidit le tube, on en dissout le contenu dans de l'éthanol à 95 % et on dépose une tache de cette solution sur papier filtre et on chromatographie dans le système chloroforme-forma-

mide. La bande fluorescente (en lumière ultraviolette) a même  $R_f$  que l'éther interne de la vitamine B<sub>6</sub> est soumise à l'élution au moyen d'HCl N/10 et montre le même spectre d'absorption des U.V. qu'un échantillon chimiquement pur.

Les composés oxazoliques utilisés comme matières premières dans les exemples précédents peuvent être préparés selon les procédés décrits dans la demande de brevet français de la même demanderesse, déposée le même jour que la présente et intitulée « Intermédiaire de vitamines » par formylation d'un sel d'ester alpha - alaninique approprié et réaction du dérivé formylique obtenu avec l'anhydride phosphorique pour produire le 4 - méthyl - 5 - hydrocarbonoxy - oxazol correspondant. On peut ainsi préparer l'éthoxy - oxazol de la manière suivante :

A 35 g de chlorhydrate d'alpha - alaninate d'éthyle on ajoute 10 g de formamide et on chauffe lentement le mélange ainsi obtenu à 105 °C pendant une période de trente à quarante-cinq minutes. Après chauffage à 105 °C pendant dix minutes on ajoute environ 75 ml de toluène. Au bout d'une heure de repos on chauffe le mélange au reflux pendant environ six heures. Après refroidissement on enlève le chlorure d'ammonium formé et on évapore la solution obtenue à siccité pour chasser le solvant. On obtient le N - formyl - alpha - alaninate d'éthyle par distillation à 100 °C sous une pression de 0,9 mm.

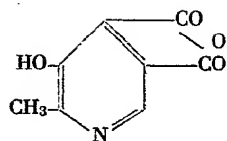
A un mélange de 25 ml de chloroforme exempt d'alcool et 11,36 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> on ajoute en vingt minutes une solution de 5,81 g de N - formyl - alpha - alaninate d'éthyle dans 15 ml de chloroforme exempt d'alcool à 30 °C environ. On chauffe au reflux le mélange réactionnel obtenu pendant une période d'une heure, on refroidit et on décante le solvant. On fragmente la masse dure restant et on ajoute progressivement une solution de 27 g d'hydroxyde de potassium dans 27 ml d'eau et 34 ml de méthanol. On chauffe la solution obtenue au reflux pendant une heure, on refroidit et on épuise à l'aide de dix portions de 15 ml de chlorure de méthylène. On recueille le 4 - méthyl - 5 - éthoxy - oxazol après avoir chassé le solvant en distillant à 75-80 °C sous 10 mm de pression.

On prépare de la même manière d'autres oxazols à partir de l'ester alaninique approprié.

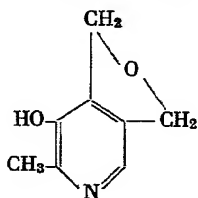
#### RÉSUMÉ

Procédé de préparation de 3 - hydroxy - 2 - méthyl - pyridines, caractérisé par les points suivants, séparément ou en combinaisons :

- 1° On fait réagir le 4 - méthyl - 5 - hydrocarbonoxy - oxazol avec un composé éthylénique;
- 2° Ledit composé éthylénique est l'anhydride maléique et le produit formé est de formule



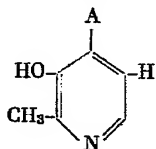
3° Ledit composé éthylénique est le 2.5 - déshydro - furane et le produit formé est de formule



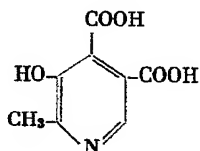
4° Le composé éthylénique est de formule



dans laquelle A et B sont des groupes CHO, COOH, COOR<sub>1</sub>, COX, CH<sub>2</sub>OR, CN, CH<sub>2</sub>X, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH ou CH<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub> où R<sub>1</sub> représente un groupe hydrocarboné et X représente un halogène, ce qui donne le composé pyridinique de formule



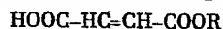
5° On fait réagir le 4 - méthyl - 5 - hydrocarbonoxy - oxazol avec un composé de formule HOOC - HC - CH - COOH de manière à obtenir un composé de formule



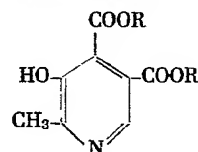
6° Ledit composé est l'acide maléique;

7° Ledit composé est l'acide fumarique;

8° On fait réagir le 4 - méthyl - 5 - hydrocarbonoxy - oxazol avec un composé de formule

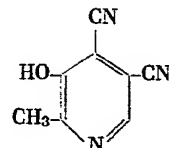


de manière à obtenir un composé de formule

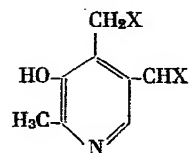


9° Ledit composé est un ester alcoylique inférieur de l'acide maléique ou de l'acide fumarique;

10° On fait réagir le 4 - méthyl - 5 - hydrocarbonoxy-oxazol avec un composé de formule NC - HC = CH - CN de manière à obtenir un composé de formule

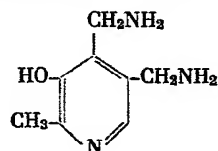


11° On fait réagir le 4 - méthyl - 5 - hydrocarbonoxy - oxazol avec un composé de formule XH<sub>2</sub>C - CH = CH - CH<sub>2</sub>X dans laquelle X est un halogène de manière à obtenir un composé de formule



12° On fait réagir le 4 - méthyl - 5 - hydrocarbonoxy - oxazol avec un composé de formule HOH<sub>2</sub>C - CH = CH - CH<sub>2</sub>OH de manière à produire la vitamine B<sub>6</sub>;

13° On fait réagir le 4 - méthyl - 5 - hydrocarbonoxy - oxazol avec un composé de formule H<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>C - CH = CH - CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> de manière à produire un composé de formule



Société dite : MERCK & CO., INC.

Par procuration :

SIMONNOT, RINDY & BLUNDELL